

ДИСФУНКЦИЯ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ: ДИАГНОСТИКА, КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

**Полонецкий Л.З., Полонецкий И.Л., Шанцило Э.Ч., Полонецкий О.Л.,
Лаханько Л.Н., Золотухина С.Ф., Гуль Л.М., Ясинская С.Б.**

Республиканский научно-практический центр "Кардиология", г. Минск

The purpose of the study is to evaluate influence of Alprostadil on coronary insufficiency and heart failure dynamics and on vascular endothelium in patients with Ischemic heart disease (IHD).

Methods: 68 patients with IHD were divided in two groups: 1) - 42 patients with stable angina class I-III (CCS) and 2) - 38 ischemic heart disease patients with heart failure class I-II (NYHA).

All patients received intravenous infusion of Alprostadil 100 mkg during two weeks. Before and in a month after the first infusion vasomotor function of brachial artery endothelium was investigated with standard ultrasound technology and also with computer impedancemetry. In second group parameters of the central haemodynamics, blood serum levels of NO and cGMP was also evaluated.

In all heart failure patients high significant ($p < 0,001$) positive dynamic of endothelium vasomotor function was obtained with impedancemetry and ultrasound technology ($p < 0,004$). NO level significantly ($p < 0,003$) increased from 14,9 mkmol/ml to 21,9 mkmol/ml. cGMP plasma concentration also raised from 6,21 pmol/ml to 6,63 pmol/ml ($p = 0,07$). Left ventricular filling pressure level in 17 patients with NYHA II class heart failure significantly decrease from 25,0 mmHg to 19,7 mmHg.

In all patients mean NYHA class heart failure decreased from 1,45 before the treatment to 1,09 after the treatment ($p < 0,001$).

In a month after the treatment beginning 86% of the IHD patients stopped the uptake of nitroglycerin and number of the angina episodes decreased to 1-2 in a week. Ultrasound technology revealed high significant ($p = 0,004$) improvement of brachial artery endothelium dependent vasodilatation (5,5% vs 9,5%). Impedance technology reveals more pronounced positive dynamic ($p = 0,001$) of endothelium dependent vasodilatation of brachial artery with a larger value range (-14,1% vs 0,85%).

Эволюция представлений о физиологии и патофизиологии сосудистого эндотелия привела к формированию концепции о доминирующей роли эндотелия в патогенезе атеросклероза и его осложнений [1]. С учетом того, что сосудистый эндотелий рассматривается как один из самых ранних маркеров атеросклероза ("первая линия сопротивления наступающему атеросклерозу", G.Born, 1998), его можно рассматривать как орган-мишень двойного назначения. С одной стороны

эндотелий – легко уязвимая мишень для атеросклероза, артериальной гипертензии, таких факторов риска, как дислипидемия, сахарный диабет, курение, для эндотоксинов, цитокинов, острых инфекций и т.д. С другой стороны, наличие и реализация таких важнейших функций как поддержание адекватного гемостаза и сосудистого тонуса, контроль процессов пролиферации, воспаления и стабильности атеросклеротической бляшки [2, 3] позволяет представить эндотелий как мишень для целенаправленной медикаментозной и немедикаментозной коррекции дисфункции эндотелия, особенно на ранних этапах заболевания. Среди средств с преимущественным влиянием на сосудистый эндотелий особое место занимает простагландин E_1 (Алпростадил, окисленный метаболит дигомо- γ -линоленовой кислоты), обладающий уникальным набором фармакологических свойств. Алпростадил (А) ингибирует активацию и адгезию к эндотелию тромбоцитов и нейтрофилов, пролиферацию миоцитов, подавляет биосинтез холестерина, улучшает микроциркуляцию, обладает мощным сосудорасширяющим действием. Выраженное ангиопротекторное действие А обеспечивает восстановление и стабилизацию секреторной функции эндотелиоцитов, их регулирующее влияние на сосудистый тонус и реологические свойства крови. [4]

Целью исследования явилось изучение влияния А на динамику коронарной и сердечной недостаточности, а также на сосудистый эндотелий у больных хронической ИБС.

Материалы и методы исследования

Из 68 больных хронической ИБС, находившихся под нашим наблюдением, 42 человека вошли в группу больных стабильной стенокардией напряжения I-III ФК (средний возраст $49,6 \pm 3,7$ г.). В анамнезе у 15 из них артериальная гипертензия, у 4 – сахарный диабет, 8 пациентов перенесли инфаркт миокарда. У всех обследованных выявлена дислипидемия. Среднее количество эпизодов стенокардии – 4-6 в неделю. Вторую группу из 32 больных ИБС (средний возраст $53,6 \pm 3,3$ г.) составили больные с недостаточностью кровообращения (НК) I-II ФК по NYHA. Часть обследованных со стенокардией и недостаточностью кровообращения фигурировали в обеих группах.

Все обследуемые в течение двух недель получали внутривенные инфузии 100 мкг А (Алпростан, Leciva). До и через месяц от начала лечения исследовалась вазомоторная функция (ВФ) эндотелия плечевой артерии (ПА) на 1^ю минуте пробы с реактивной гиперемией, с помощью стандартной ультразвуковой технологии (УЗ) и методом компьютерной импедансметрии плеча [5]. В те же сроки у больных второй группы изучались показатели центральной гемодинамики: сердечный индекс (СИ), общее периферическое сопротивление (ОПС) и давление наполнения левого желудочка (ДНЛЖ) методом грудной импедансметрии (АПК

"Импекард"). Кроме того, у 20 больных с НК определялось содержание NO и концентрация цГМФ в плазме крови.

Результаты и их обсуждение

У всех находившихся под наблюдением больных с НК отмечена высокодостоверная ($p < 0,001$) положительная динамика ВФ эндотелия по импедансной и УЗ технологиям ($p < 0,004$). Исследование эндотелиальных медиаторов показало, что содержание NO достоверно ($p < 0,003$) увеличилось с 14,9 мкмоль/мл до 21,9 мкмоль/мл. Концентрация цГМФ также возросла с 6,21 пмоль/мл до 6,63 пмоль/мл ($p = 0,07$). Величина ДНЛЖ у 17 больных с НК II ФК достоверно ($p = 0,05$) уменьшилась с 25,0 мм рт. ст. до 19,7 мм рт. ст. У больных с НК I ФК отмечалась только тенденция к снижению ДНЛЖ. Величина СИ в целом по группе достоверно не изменилась, тогда как ОПС имело отчетливую тенденцию к снижению. При клинической оценке НК, у 15 больных из 17 с НК II ФК повторное обследование через месяц выявило снижение ФК НК до I. У всех обследованных больных среднее (по группе) значение функционального класса НК по NYHA уменьшилось с 1,45 до 1,09 после лечения ($p < 0,001$).

В группе больных ИБС со стенокардией напряжения у всех обследуемых отмечалось значительное улучшение общего состояния. Через месяц от начала лечения 86% больных перестали пользоваться нитроглицерином, а количество эпизодов стенокардии в среднем по группе уменьшилось до 1-2 в неделю. Ультразвуковое исследование выявило высокодостоверное ($p = 0,004$) улучшение ВФ эндотелия ПА с 5,5% до 9,5%. При использовании импедансной технологии отмечалась более выраженная положительная динамика ВФ эндотелия ПА ($p = 0,001$) и в большем диапазоне значений (от -14,1% до 0.85%). По имеющимся в литературе данным [2], хорошо согласующимся с полученными нами результатами [6], А. повышает толерантность к физической нагрузке при снижении потребления нитроглицерина, обеспечивает снижение АД в среднем на 18,5%, увеличивает сердечный выброс, снижает среднее давление в легочной артерии и индекс периферического сосудистого сопротивления. Алпростадил вызывает выраженный вазодилатирующий эффект, сопоставимый по интенсивности с действием нитроглицерина, улучшает микроциркуляцию, снижает вязкость крови и агрегацию эритроцитов, повышает утилизацию кислорода в ишемизированной ткани в результате перехода от анаэробного к аэробному клеточному дыханию, что наряду с другими эффектами создает уникальный набор фармакологических свойств, обуславливающих его высокую терапевтическую эффективность.

Способность А. потенцировать действие тромболитических средств может быть использована для повышения результативности

тромболитической терапии. С учетом выраженного антитромботического и вазодилатирующего действия одной из перспективных областей применения Алпростадилла может быть острый коронарный синдром. Убедительно доказанное антипролиферативное действие А. может оказаться чрезвычайно полезным для профилактики рестенозов после коронарной ангиопластики.

Таким образом, имеющийся опыт клинического применения А. свидетельствует о том, что препарат с таким диапазоном фармакологических свойств в ближайшие годы займет достойное место среди лекарственных средств, используемых в кардиологии.

Выводы

1. Алпростадил увеличивает продукцию NO, стимулирует образование цГМФ, обеспечивая эндотелийзависимую вазодилатацию и улучшение ВФ эндотелия.

2. Обусловленное вазодилатацией снижение пред- и постнагрузки уменьшает ДНЛЖ и ОПС, что приводит к значительному смягчению клинических проявлений НК.

Литература

1. Born G. et al. Endothelium and Cardiovascular Disease. – 1998 –Р. 50
2. Мишалов В.Г., Селюк В.М., Литвинова Н.Ю. и др. Место консервативной терапии в комплексном лечении больных с облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей // Хірургія України. 2002.- №1.- С. 8-11
3. Полонецкий Л.З., Полонецкий И.Л. Применение простагландина E₁ (Алпростадилла) в лечении сердечно-сосудистых заболеваний // Мед. Новости.-2003.-№1.-С.43-49
4. Sinzinger H., Rogatti W. Prostaglandin E₁ in Atherosclerosis – Berlin 1986. – 112 p.
5. Полонецкий Л.З., Лаханько Л.Н., Шанцило Э.Ч. и др. Возможности импедансметрии в оценке и динамическом контроле вазомоторной функции эндотелия плечевой артерии у здоровых и больных ИБС // Актуальные вопросы кардиологии. – Мн., 2002. – вып. 2. – С. 147-149.
6. Полонецкий И.Л. Эффективность применения простагландина E₁ при стенозирующих поражениях коронарных, брахиоцефальных и периферических артерий (клинико-инструментальное исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Мн., 1997. – 20 с.